

Pharmaceutical composition for the treatment of exocrine pancreas dysfunction

Patent Number: DE4332985
Publication date: 1995-03-30
Inventor(s): SOMMER KONRAD PETER MARIA DR (DE)
Applicant(s): SOMMER KONRAD PETER MARIA DR (DE)
Requested Patent: ☐ DE4332985
Application Number: DE19934332985 19930928
Priority Number(s): DE19934332985 19930928
IPC Classification: A61K38/58
EC Classification: A61K38/54
Equivalents:

Abstract

The present invention relates to a pharmaceutical composition which is characterised by a combination of a) an enzyme mixture comprising at least one protease, one lipase and one amylase, with b) at least one buffer substance. The pharmaceutical composition is suitable for the treatment of dysfunction of the excretory pancreas (DEP). This disorder comprises disturbance of the function of the exocrine pancreas, the disturbance occurring in rhythmic intervals of about 24 hours. This pancreatic dysfunction has been detected in other syndromes such as dyspepsia, Crohn's disease, colitis, hypotension, gastritis, duodenitis and ulcers.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 43 32 985 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 38/58

②1 Aktenzeichen: P 43 32 985.3
②2 Anmeldetag: 28. 9. 93
④3 Offenlegungstag: 30. 3. 95

DE 43 32 985 A 1

⑦1 Anmelder:

Sommer, Konrad Peter Maria, Dr., 80805 München,
DE

⑦4 Vertreter:

Grünecker, A., Dipl.-Ing.; Kinkeldey, H., Dipl.-Ing.
Dr.-Ing.; Stockmair, W., Dipl.-Ing. Dr.-Ing. Ae.E. Cal
Tech; Schumann, K., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Jakob,
P., Dipl.-Ing.; Bezold, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Meister, W., Dipl.-Ing.; Hilgers, H., Dipl.-Ing.;
Meyer-Plath, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Ehnold, A.,
Dipl.-Ing.; Schuster, T., Dipl.-Phys.; Goldbach, K.,
Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Aufenanger, M., Dipl.-Ing.;
Klitzsch, G., Dipl.-Ing.; Vogelsang-Wenke, H.,
Dipl.-Chem. Dipl.-Biol. Univ. Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte,
80538 München

⑦2 Erfinder:

gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Arzneimittel zur Behandlung der Dysfunktion des exokrinen Pankreas

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Arzneimittel,
das durch die Kombination von a) einem Enzymgemisch,
umfassend mindestens eine Protease, eine Lipase und eine
Amylase, mit b) mindestens einer Puffersubstanz gekenn-
zeichnet ist. Das Arzneimittel eignet sich zur Behandlung der
Dysfunktion des exkretorischen Pankreas (DEP). Bei dieser
Krankheit handelt es sich um eine Funktionsstörung des
exokrinen Pankreas, wobei die Störung in rhythmischen
Intervallen von ca. 24 Stunden auftritt. Diese Pankreasfunk-
tionsstörung könnte bei weiteren Krankheitsbildern, wie
Dyspepsie, Morbus Crohn, Colitis, Hypotonie, Gastritis,
Duodenitis und Ulcera nachgewiesen werden.

DE 43 32 985 A 1

Die folgenden Angaben sind d n vom Anmelder ingereicht n Unterlagen entnomm n

BUNDESDRUCKEREI 02. 95 508 013/426

9/33

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Arzneimittel, das eine Kombination aus einem Enzymgemisch aus mindestens einer Protease, einer Amylase und einer Lipase mit mindestens einer Puffersubstanz enthält. Das Arzneimittel ist insbesondere zur Behandlung der Dysfunktion des exkretorischen (exokrinen) Pankreas geeignet.

Verdauungsstörungen sind in der Bevölkerung weit verbreitet (bei 30–40% der Weltbevölkerung vorkommend). Zahlreiche Verdauungsstörungen sind die Folge von enteralen Infektionen, wie beispielsweise durch Coli-Bakterien oder verschiedene Virustypen. Weiterhin können Verdauungsstörungen durch eine Insuffizienz des Pankreas verursacht werden. Bei der Pankreasinsuffizienz ist die exokrine Funktion dauerhaft gestört. Ursache für diese Störung ist zum überwiegenden Teil ein wahrscheinlich genetisch determinierter Schaden des exkretorischen Pankreasgewebes. Eine totale Pankreasinsuffizienz spielt jedoch nur bei einem sehr geringen Prozentsatz der über Verdauungsbeschwerden klagenden Patienten die ursächliche Rolle für das Auftreten der Beschwerden.

Die vorliegende Erfindung basiert auf der Erkenntnis, daß Verdauungsstörungen vielfach nicht durch eine dauernde Pankreasinsuffizienz bedingt sind, sondern daß für diese Störungen eine rhythmische Funktionsstörung des exokrinen Pankreas verantwortlich ist. Diese rhythmische Störung der Pankreasfunktion wird im folgenden als Dysfunktion des exokrinen Pankreas oder kurz als "DEP" bezeichnet.

Bei der Dysfunktion des exokrinen Pankreas besteht die Störung nicht nur darin, daß die exokrine Funktionsleistung qualitativ und quantitativ in den unterschiedlichen Komponenten gestört ist, sondern zusätzlich noch darin, daß sie sich mit Phasen normaler Funktion abwechselt. Hierzu tragen neben der offensichtlich genetischen Determinierung noch vegetative nervale Einflüsse in unterschiedlichem qualitativem und quantitativem Ausmaß sowie das Lebensalter bei. Aus diesen Gründen treten alternierend pathologische und normale Stuhlbefunde auf. Also kann man die DEP nicht immer schon bei der ersten Stuhluntersuchung (3 Einzelproben) nachweisen, sondern sie muß gegebenenfalls ein- oder zweimal wiederholt werden. Aus demselben Grund sind auch die klinischen Beschwerden nicht kontinuierlich, sondern in unregelmäßigen Abständen vorhanden (deshalb werden diese nur ab und zu auftretenden Beschwerden häufig der Psyche zugeschrieben), sofern Unterfunktionen und normale Funktionsphasen sich überhaupt in regelmäßigen Abständen abwechseln — weshalb die DEP am ehesten durch eine Sinuskurve der exokrinen Pankreasfunktionsleistung dargestellt werden kann (Abszisse: Zeit, Ordinate: exokrine Pankreasfunktion).

Wenn der Schnittpunkt von Abszisse und Ordinate, also der Nullpunkt die fehlende exokrine Pankreasfunktion, d. h. die totale exokrine Pankreasinsuffizienz darstellen sollte, so liegt die DEP-Sinuskurve etwa derart im positiven Ordinatenbereich, daß die Täler der Kurve im ca. 12-Stunden-Rhythmus jeweils nahe an die Abszisse heranreichen.

Folgerichtig ist die DEP deshalb nicht immer auf Anheb laborchemisch nachzuweisen, sie kann am ehesten mit einer im 24-Stunden-Rhythmus schwingenden Sinuskurve charakterisiert werden.

Aus diesem Umstand der rhythmischen Funktionsstörung ergibt sich die schwierigere Diagnose dieser Krankheit im Vergleich zur Pankreasinsuffizienz, da bei der Dysfunktion alternierend pathologische und normale Stuhlbefunde, je nach momentaner Funktionsleistung des Pankreas, auftreten. Aus dem gleichen Grund sind auch die klinischen Beschwerden nicht kontinuierlich, sondern treten in unregelmäßigen Abständen in Abhängigkeit des jeweiligen Funktionszustandes des Pankreas auf. Ferner handelt es sich bei der DEP um eine genetisch bedingte Pankreasstörung, die vererblich ist und schon bei Neugeborenen und den Eltern und Geschwistern der Patienten zu beobachten ist.

Der vorliegenden Erfindung liegt das technische Problem zugrunde, ein neues Arzneimittel zur Behandlung der hierin erstmalig beschriebenen Dysfunktion des exokrinen Pankreas bereitzustellen.

Dieses Problem wird gelöst durch ein Arzneimittel, das durch die Kombination a) eines Enzymgemisches, umfassend mindestens eine Protease, mindestens eine Lipase und mindestens eine Amylase, mit b) mindestens einer Puffersubstanz gekennzeichnet ist.

Als Enzyme kommen vorzugsweise Verdauungsenzyme in Betracht, wie sie vom Pankreas natürlicherweise hergestellt werden. Hierzu zählen Proteasen, wie Trypsin und Chymotrypsin, sowie Aminopolypeptidase, Dipeptidase, Prolinase, Carboxylpolypeptidase, Protaminase und Elastase.

Vorzugsweise wird mindestens eine Lipase verwendet, wie sie im Pankreas vorkommt. Hierzu zählen Phospholipase, Licitinase A und B, Phosphatase und Cholinesterase. Als bevorzugtes Enzymgemisch findet das gewerbliche erhältliche Pankreatin, welches einen Extrakt aus Schweinepankreas und/oder Rinderpankreas darstellt und Amylase, Trypsin, Lipase, Ribonuklease und Protease enthält, Anwendung. Außerdem kann Magenzuglipase verwendet werden.

Als Kohlenhydrat spaltende Enzyme des Pankreas kommen Amylase und Maltase in Betracht.

Ferner ist es von großer Bedeutung, daß gleichzeitig mit den Enzymen eine Puffersubstanz verabreicht wird, welche dazu dient, das bei DEP im Darm auftretende gestörte Puffermilieu, auf die bei einer gesunden Person vorliegenden Pufferbedingungen einzustellen. Bei der DEP kommt es zu verminderter Hydrogencarbonatausschüttung des Pankreas, mit der Folge, daß der pH des Darminhalts bei DEP-Patienten in das saure Milieu verschoben ist, da die Magensäure, welche vom Verdauungsbrei mitgeschleppt wird, nicht entsprechend neutralisiert werden kann. Das Verabreichen einer alkalischen Puffersubstanz mit den Enzymen ermöglicht das Einstellen des pH's im Darmlumen bei DEP-Patienten auf den normalen, physiologischen Wert, nämlich auf pH 7 bis 8.

Die zu verabreichende Arznei muß nicht zwingend die Enzyme und die Puffersubstanz in einer Tablette enthalten, sondern die beiden Komponenten können ferner getrennt, d. h. in zwei verschiedenen Verabreichungsformen als Kombinationspräparat (beispielsweise in Form von zwei verschiedenen Tabletten) verab-

reicht werden, sofern die Verabreichung der beiden Komponenten annähernd gleichzeitig erfolgt, so daß beide Komponenten ihre Wirkung im Darm gleichzeitig entfalten können.

Vorzugsweise kann das Enzymgemisch auch einen Trockenextrakt aus *Aspergillus oryzae*, wie er gewerblich erhältlich ist, umfassen. Dieser Extrakt enthält Protease-, Lipase-, Zellulase- und Amylaseaktivität.

Die Puffersubstanz, welche gewährleistet, daß nach Verabreichen des Arzneimittels im Darm die von einem gesunden Pankreas erzeugten physiologischen Pufferbedingungen eingestellt werden, kann aus jeder beliebigen physiologisch verträglichen Puffersubstanz ausgewählt werden. Vorzugsweise kommen hierfür die Salze von Acetat, Citrat, Lactat, Tatar, Hydrogencarbonat, Monohydrogenphosphat und Dihydrogenphosphat in Betracht. Besonders geeignet ist Hydrogencarbonat, da diese Puffersubstanz ebenfalls vom gesunden Pankreas zur pH-Einstellung in das Darmlumen sezerniert wird. Insbesondere ist das Natriumsalz des Hydrogencarbonats für die pH-Einstellung im Darm geeignet.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform enthält zusätzlich zu den Enzymen und der Puffersubstanz Magnesium, welches die Aktivität der Enzyme im Darm zu steigern vermag und bei DEP häufig nicht oder nur unzureichend von Pankreas sezerniert wird und im Stoffwechsel an 300 biochemischen Reaktionen katalytische Reaktionen ausübt.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann durch übliche Herstellungsverfahren erhalten werden, wobei den Wirkstoffen die üblichen Hilfs- und Trägermittel zugesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel eignet sich insbesondere zur Behandlung der Dysfunktion des exkretorischen Pankreas, wie sie bereits oben kurz beschrieben und im folgenden näher erläutert wird.

Fig. 1 zeigt schematisch die Lage der Druckpunkte im Bauchraum zur Diagnose der Appendicitis nach "Mc Burney" und der DEP nach "Sommer".

Die DEP ist ein täglich aufs neue rezidivierendes, akutes Krankheitsbild per se, welches so das klinische Erscheinungsbild einer chronischen Erkrankung vortäuscht. Zur Diagnose wurden die folgenden Untersuchungen bei insgesamt 1300 Patienten durchgeführt.

1. Blutuntersuchungen

A. Die Blutkörper-Senkungsgeschwindigkeit nach Westergren liegt immer im Normbereich. Sie ist nur erhöht, wenn eine begleitende Darminfektion vorhanden ist. Die durchschnittliche BKS n.W. betrug bei den DEP-Patienten ohne Darminfektion 3/6, bei den DEP-Patienten mit begleitender Darminfektion durchschnittlich 12/25, deutliche Abweichungen von diesen Durchschnittswerten gab es nicht.

B. Es wurden folgende Serumparmeter bestimmt: Trypsin, Gallensäuren, Pankreasamylase, Parotisamylase, Lipase, Lactatdehydrogenase, LAP, Natrium, Kalium, Kalzium, Sekretin, Sekretin-Evokation, Gastrin, Serum-elektrophorese, Fettelektrophorese, Gesamteiweiß im Serum, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, alle Pankreas-Tumormarker, Pankreolauryltest, Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Erythrocyten, Hämoglobin, HBE, mittleres corpusculäres Erythrocytenvolumen, Hämatokrit, Blutkörper-Senkungsgeschwindigkeit nach Westergren, Leukozyten, segmentkernige Lymphozyten, Monocyten und Eosinophile sowie teilweise Immunelektrophorese. Der ausschließlich im Serum bestimmte Pankreolauryltest war in 3,33% der Fälle positiv, die Pankreasamylase war in 1,67% der Fälle erhöht, die Serumlipase in weniger als 1%, und nur in zwei Fällen war das Trypsin im Serum erhöht. Bei 9,12% der Patienten waren die Gallensäuren erhöht und bei 6% waren die Trypsinwerte vermindert. Die vielfältigen Blutproben wurden zur Erfassung anderer gastroenterologischer Krankheitsbilder bestimmt bzw. zum Ausschluß von Stoffwechselstörungen, welche ähnliche klinische Beschwerden wie die DEP verursachen. Porphyrinurien waren in einzelnen Fällen überprüft worden, diese Untersuchung war einmal positiv, wie im Fall 1 der Beispiele näher ausgeführt.

C. Die Pankreas-Tumormarker waren in 2% der Fälle erhöht, es konnte jedoch kein Pankreaskarzinom festgestellt werden.

2. Stuhluntersuchungen

A. Stuhluntersuchung auf Ausnutzung

B. Chymotrypsinuntersuchung

C. Mikroskopische Untersuchung auf pathogene Keime

D. Kulturelle Untersuchung auf pathogene Keime aerob, Campylobakter, Jersinien, Salmonellen, Shigellen und Untersuchung der Darmflora

ad A: Bei allen 1300 Patienten wurde die Stuhluntersuchung auf Ausnutzung durchgeführt. 38% zeigten schon bei der Erstuntersuchung positive Befunde. Die Ergebnisse treten in wechselnder Vielfalt auf — Dysfunktion! Teilweise ist bei allen neun Proben nur ein Parameter z. B. Muskelfasern positiv, teilweise sind zwei Parameter in einer oder in zwei, manchmal auch in drei Proben positiv. In den seltensten Fällen waren alle drei Parameter in allen drei Proben positiv. Von den o.g. 38% waren bei 26,27% Patienten einmal ein Wert positiv, in 19,26% der Fälle war dreimal ein Wert positiv, in 7,41% der Fälle war zweimal ein Wert positiv, in 4,44% der Fälle waren dreimal zwei Werte positiv und in 0,77% waren bei der Erstuntersuchung drei mal drei Werte positiv, also neun positive Einzelergebnisse auf Anhieb. Die zuletzt genannten zehn Fälle sind die Patienten, welche am sog. Morbus Crohn leiden (0,77%).

Durchschnittlich war der Parameter "Fett" in allen Proben am häufigsten positiv (68%), gefolgt von Muskelfasern (56%), und Stärke (50%).

ad. B Chymotrypsin

Hier waren 34% der Fälle von Erstuntersuchung positiv und 66% der Fälle von Erstuntersuchung negativ. Bei

Wiederholung und nutritiver Belastung zeigen dann bei der zweiten, dritten oder vierten Untersuchung alle Stuhlproben erniedrigte Chymotrypsinkonzentrationen. Nachdem bei jeder Untersuchung auf Ausnutzung drei Proben untersucht wurden, ergab die Kombination der beiden Parameter (Ausnutzung und Chymotrypsin) eine wesentlich höhere Treffsicherheit. Diese liegt bei 54% der ersten Stuhluntersuchung.

ad C.u.D. Begleitende Darminfektion: Siehe die Frequenz in % (s. Tabelle I). Insgesamt litten 86% der 1300 Patienten zusätzlich an einer infektiösen Colitis. Davon litten 67,8% der Patienten an einer Colitis durch Pilze aller Art, davon waren 39% Candida-Colitiden (Keimzahl $> 10^3/\text{ml}$).

Statistik: Die klinischen Symptome und Beschwerden der DEP bei 1300 Patienten nach prozentualer Häufigkeit ihres Einzelvorkommens dargestellt (s. Tabelle 2).

Durchschnittlich litt jeder der DEP-Patienten an 16 der 34 Symptome gleichzeitig.

Zu 1: Der DEP-Druckschmerz:

Der DEP-Druckschmerz ist nur an der vom Autor erstmals beschriebenen Stelle im Mittelbauch auslösbar, das ist zwei Querfinger links paraumbilical (s. Abb. 1). Die Stärke des Druckschmerzes ist unabhängig von der klinischen Symptomatik. Nach erfolgter Enzymsubstitution ist der DEP-Druckschmerz nicht mehr auslösbar. Vergiftet der Patient, seine Tabletten einzunehmen, so wird der DEP-Druckschmerz wieder positiv.

Ferner eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung der dyspeptischen Beschwerden, deren Auftreten eine Folge der Dysfunktion des exokrinen Pankreas ist.

Des weiteren eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Crohn. Dieses Krankheitsbild hängt ebenfalls ursächlich mit der Dysfunktion des exokrinen Pankreas zusammen, wobei sich bei Morbus Crohn die Funktionsstörung hauptsächlich am Ileum auswirkt.

Schließlich ist das Arzneimittel zur Behandlung weiterer DEP-Folgekrankheiten, wie Colitis, zum Anheben hypotoner Blutdruckwerte, Gastritis und Duodenitis sowie zur Behandlung von Ulcera geeignet.

Die Epithelläsionen sind bei den DEP-Patienten durch Fehlen des Pankreaspuffers und Störung der Vitaminsynthese gekennzeichnet. Hierbei gilt dem Vitamin A besondere Aufmerksamkeit, da dieses als der "mucosa protective factor" bekannt ist, und somit für die Regeneration der Darmschleimhaut aller mit Ulcerationen einhergehenden Colitisformen dringend notwendig ist (Vgl. Öko-System Darm III, Seiffert J., Springer-Verlag, Heidelberg 1991, S. 250). Statt jedoch die Magensäure zu reduzieren, wie im Stand der Technik gelehrt, ist es nach den hierin erstmalig beschriebenen Befunden von großer Bedeutung, das bei DEP-Patienten gestörte Puffermilieu im Zwölffingerdarm durch Verabreichen von Puffersubstanzen zu normalisieren.

Zusammenfassend läßt sich als Ergebnis der Untersuchungen an 1300 Patienten feststellen, daß bei allen Patienten mit dyspeptischen Beschwerden ein Pankreasenzymmangel — als Folge der DEP — vorlag und eine 100%-ige Heilungsrate durch Verabreichen des erfindungsgemäßen Arzneimittels erreicht werden konnte.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel wird vorzugsweise oral verabreicht, insbesondere in Form von magenresistenten Tabletten (Dragees), die ihre Wirkstoffe erst im Zwölffingerdarm freisetzen.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Patient 1

Bei dem elfjährigen männlichen Patienten war "hämorrhagische Colitis" diagnostiziert worden. Das Kind hatte von Geburt an täglich blutige Stühle bis zu 5 mal pro Tag. Bei diesem Patienten konnte der typische DEP-Druckschmerz ausgelöst werden. Ansonsten war der klinische Untersuchungsbefund unauffällig.

Laborbefunde

1. Stuhl auf Ausnutzung: In der ersten Probe dreimal negativ (also neun negative Befunde);
2. Chymotrypsin im Stuhl: Schon in der ersten Untersuchung sind zwei von drei Proben positiv, d. h. pathologisch erniedrigt. Daneben wurden weitere Befunde erhoben: Porphobilinogen im Urin pathologisch erhöht auf 6,7 ng/l (Referenz: 0,0—2,0), Porphyrin im Urin normal.
3. Kulturelle Stuhluntersuchung: Fehlende Darmflora bei Dysbakterie, Enterocolitis durch *Candida albicans*. Die zweite Stuhluntersuchung, welche zwei Monate später durchgeführt wurde, zeigte dann unter anderem auch noch die Untersuchung auf Ausnutzung positiv, d. h. Stärke positiv und Chymotrypsin im Stuhl zweimal pathologisch erniedrigt.

Als Therapie wurden dem Patienten pro Tag 104000 Einheiten Lipase, 88000 Einheiten Amylase und 6400 Einheiten Protease in Kombination mit Puffer und zwar zwischen 1320 bis 2640 mg/Tag verabreicht, wobei sich der verabreichte Puffer aus 25 Gew.-% Kalium-Natrium-Tartrat, 25 Gew.-% Natriumcitrat und 50 Gew.-% Natriumhydrogencarbonat zusammensetzte.

Bereits 4 Tage nach Behandlungsbeginn normalisierte sich der Zustand des Patienten, wobei sich die Beschwerden jedoch wieder innerhalb eines Tages einstellten, wenn die Enzyme und der Puffer abgesetzt wurden.

Patient 2

Bei der 30-jährigen Patientin war eine "Essential dyspepsie" diagnostiziert worden. Auch bei dieser Patientin war der DEP-Druckschmerz auslösbar.

Die Laborbefunde zeigten:

1. Stuhl auf Ausnutzung: Je dreimal Muskelfasern positiv, Stärke positiv und Neutralfett positiv, also neun positive Einzelergebnisse schon in der ersten Untersuchung.

2. Chymotrypsin im Stuhl in der ersten Probe auf 1,8 U/g erniedrigt (normal 3,0 bis 60,0) und in der zweiten Probe derselben Untersuchung auf 2,7 U/g erniedrigt. In einer weiteren Untersuchung fand sich der Wert auf nur 0,5 U/g erniedrigt.

Serumuntersuchung: Alle Werte mit Ausnahme des Trypsins lagen im Normbereich, dieses war auf nur 1 ng/ml bei einem Referenzbereich von 140 ng/ml erniedrigt.

Die Patientin erhielt pro Tag 480000 Einheiten Lipase, 43200 Einheiten Amylase und 12000 Einheiten Protease in Kombination mit einem Puffer, der wie bei Patient 1 dosiert und zusammengesetzt war.

Auch bei dieser Patientin verschwanden die Beschwerden innerhalb weniger Tage nach Behandlungsbeginn.

Patient 3

Bei dem 43-jährigen Patienten war "chronische Duodenitis et ulcera duodeni" diagnostiziert worden; er litt seit seiner Kindheit an dyspeptischen Beschwerden.

Die Laborbefunde ergaben folgendes:

1. Stuhluntersuchung auf Ausnutzung positiv — hier erst bei der dritten Untersuchung, d. h. in der siebten, achten und neunten Probe, dann waren Stärke, Muskelfasern und Neutralfett positiv.
2. Alle drei Chymotrypsinfraktionen waren bei der ersten Untersuchung negativ.
3. Es lag eine begleitende Enterocolitis durch *Candida albicans* vor.
4. Die Serumwerte waren mit Ausnahme eines Eisenmangels und einer pathologisch erniedrigten Immunelektrophorese unauffällig, insbesondere die Pankreaswerte.

Der Patient wurde mit 672000 Einheiten Lipase, 528000 Einheiten Amylase und 36000 Einheiten Protease pro Tag in Kombination mit Puffer — wie oben angegeben — behandelt.

Ab der regelmäßigen Einnahme der Puffer-Enzym-Kombination war der Patient vollkommen beschwerdefrei unabhängig von Art, Menge und Temperatur der zugeführten Speisen und Getränke.

Für den Fall, daß eine zusätzliche Verabreichung von Magnesium angezeigt ist, kann eine tägliche Dosierung mit vorzugsweise 180 bis 360 mg erfolgen.

Tabelle 1

Die DEP begleitende Darminfektionen mit folgender Häufigkeit in % bei 1300 Patienten

<i>Candida albicans</i>	39%	35
Grampositive Kokken	10%	
<i>Penicillium</i>	7,5%	
Schimmelpilz	3,3%	
<i>Mucor</i>	2,5%	
<i>Mikrosporon canis</i>	2,5%	40
<i>Geotrichum candidum</i>	2,5%	
<i>Candida pseudotropicalis</i>	2,5%	
Dysbakterie	2,5%	
<i>Saccharomyces</i>	1,6%	45
<i>Candida parapsilosis</i>	1,6%	
<i>E-Coli</i>	1,6%	
<i>Torulopsis inconspicua</i>	1,6%	
<i>Torulopsis glabrata</i>	1,6%	50
<i>Rodothorula rubra</i>	0,8%	
<i>Torulopsis mares</i>	0,8%	
<i>Torulopsis candida</i>	0,8%	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0,8%	55
<i>Proteus mirabilis</i>	0,8%	
<i>Salmonella enteridis</i>	0,8%	
<i>Candida spezie</i>	0,8%	
<i>Camphylobacter</i>	0,8%	

Der *Helicobakter pylori* wurde nicht bestimmt (aus dem Blut).

Tabelle 2

Klinische Symptome und Beschwerden der DEP bei n = 1300

Patienten nach prozentualer Häufigkeit ihres Einzelvorkommens dargestellt.

1. 82,16% DEP — Druckschmerz im Abdomen
2. 80,28% Blähungen inkl. p.p. Auftreiben des Leibes
3. 48,00% Kreuzschmerzen, besonders im LWS-Bereich
4. 42,50% Hypotonie
5. 38,03% Fettunverträglichkeit
6. 36,03% Sekt-Unverträglichkeit
7. 35,45% sauren Wein-Unverträglichkeit
8. 31,10% p.p. Guckern, Rumoren, Gurgeln
9. 29,46% Sodbrennen
10. 28,76% Obstipation
11. 25,00% Müdigkeit, Energielosigkeit, allg. Leistungsknick
12. 23,36% Flankenschmerzen und/oder Fasern u. Körner im Stuhl
13. 22,30% wechselnde Stuhlfarbe, heller Stuhl
14. 18,78% Magenschmerz, Gastritis und/oder Wadenkrämpfe
15. 14,79% Ulcera v.d; Gallensteine
16. 13,15% Retrosternaler Schmerz
17. 8,22% "non-cardiac-chest-pain"
18. 7,75% breiiger Stuhl
19. 6,81% Unverträglichkeit gegen Nüsse
20. 4,34% Unverträglichkeit gegen Süßigkeiten
21. 4,23% Unverträglichkeit gegen Fruchtsäfte-Obst
22. 3,99% Juckreiz am After
23. 3,52% Fäulnisgeruch des Stuhls
24. 3,29% Unverträglichkeit gegen Kaffee, kohlensäureh. Getränke
25. 3,05% Unverträglichkeit gegen Zwiebel
26. 2,93% Dysbakterie
27. 2,82% Fettglanz des Stuhls
28. 2,70% Nachtschweiß
29. 2,58% Aufstoßen, Rülpsen
30. 2,46% keine Gewichtszunahme bei beliebig hoher Kalorienzufuhr
31. 2,35% Mundgeruch
32. 2,30% Magersucht
33. 2,16% Kopfschmerzen
34. 0,35% weißer Stuhl

Patentansprüche

1. Arzneimittel, **gekennzeichnet durch** die Kombination von a) einem Enzymgemisch, umfassend mindestens eine Protease, eine Lipase und eine Amylase, mit b) mindestens einer physiologisch verträglichen Puffersubstanz.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Enzymgemisch einen Extrakt aus *Aspergillus oryzae* umfaßt.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Enzymgemisch Pankreatin umfaßt.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Puffersubstanz alkalisch ist und die von einem gesunden Pankreas erzeugten Pufferbedingungen im Darm einstellt.
5. Arzneimittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Puffersubstanz ausgewählt wird aus Salzen von Acetat, Citrat, Lactat, Tatriat, Hydrogencarbonat, Monohydrogenphosphat und Dihydrogenphosphat.
6. Arzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Puffersubstanz Hydrogencarbonat umfaßt.
7. Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Puffersubstanz Natriumhydrogencarbonat umfaßt.
8. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es weiterhin Magnesium enthält.
9. Verwendung des Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung der Dysfunktion des exkretorischen Pankreas (DEP).
10. Verwendung des Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung der Dyspepsie.
11. Verwendung des Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung des Morbus Crohn.
12. Verwendung des Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von jeder Form von Colitis.
13. Verwendung des Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung hypotoner Blutdruckwerte.
14. Verwendung des Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Gastritis und Duodenitis.
15. Verwendung des Arzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Ulcera.